Aus der Universitäts-Kinder-Klinik zu Breslau.
(Direktor: Prof. Dr. Tobler.)

Untersuchungen über das Vorkommen organischer Säuren im Säuglingsharn.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin und Chirurgie

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

vorgelegt von

Marianne Franz.

Breslau 1913.
Druck der Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei, E. G. m. b. H.

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau.

Berichterstatter: Professor Dr. Tobler.

Meiner Mutter.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543108_0087

Eine der wenigen gesicherten Tatsachen, die wir über die Veränderungen im Stoffwechsel ernährungsgestörter Säuglinge kennen, ist die von Keller[1]) festgestellte Erhöhung der Ammoniakausscheidung im Harn chronisch magendarmkranker Kinder. Im weiteren Verfolg dieses Befundes kamen Czerny und seine Schüler Keller[2]), Steinitz[3]), Freund[4]), bekanntlich zu der Auffassung, daß diese vermehrte Ammoniakausscheidung nicht wie z. B. beim Diabetes in einer vermehrten Bildung von Säuren im Organismus begründet ist („absolute" oder „echte" Acidose). Sie stellten vielmehr die Lehre auf, daß infolge Alkalientziehung durch den Darm besonders bei fettreicher Ernährung die noch zur Verfügung stehenden Alkalimengen nicht mehr zur Neutralisation der (schon normalerweise gebildeten) Säuren ausreichen (Alkalipenie) und daß deshalb Ammoniak als Neutralisationskörper vom Organismus vorgeschoben werden müsse.

Als „Neutralisationsmittel" verwendet der Organismus in erster Linie die alkalischen Erden und die Alkalien. Reichen diese nicht aus, so wird NH_3 zur Neutralisation herangezogen und erscheint in vermehrter Menge im Urin („relative Acidose").

Die Tatsache der vermehrten Ammoniak-Ausscheidung zeigt, ob wir uns nun auf den Standpunkt der „Alkalipenie" stellen oder nicht, daß im Organismus Säuren vorhanden sein müssen, die zur Neutralisation einer gewissen Alkalimenge unbedingt bedürfen.

Über die Natur der zirkulierenden Säuren, welche die besprochene „Neutralisation“ erfordern, ist bisher Näheres nicht bekannt. Die erhöhte Ammoniakausscheidung kann, wie Freund [4]) in einem Falle zeigte, bei erhöhter Fettzufuhr mit einer erhöhten Phosphorsäure-Ausscheidung einhergehen, also Folge einer „anorganischen Acidose“ sein. Andererseits ist es bemerkenswert, daß der gleiche Autor bei Gegenüberstellung sämtlicher Basen und sämtlicher Säureäquivalente im Harn ein Überwiegen der ersteren darlegen konnte, ein Befund der auf die Anwesenheit bisher unbekannter, wahrscheinlich organischer Säureäquivalente schließen läßt. Kellers Versuch, im Destillat der Säuglingsharne organische Säuren nachzuweisen, führte zu keinem Resultat.*)

Der Gedanke, daß neben dem Alkalimangel bei gewissen Ernährungsstörungen auch eine vermehrte Säure b i l d u n g eine Rolle spielen kann, wird durch das klinische Bild der Intoxikation immer wieder nahegelegt; denn gerade in seinen typischen Symptomen: der großen Atmung und der Benommenheit des Sensoriums gleicht es dem echten Säurekoma völlig. Nun konnten zwar L. F. Meyer und Langstein [5]) zeigen, daß bei der alimentären Intoxikation eine echte Acidose besteht, da es zu einer vermehrten Azeton und Azetessigsäureausscheidung im Urin kommt. Indessen darf diese „Acidose“ doch nicht als charakteristisch für die alimentäre Intoxikation angesehen werden, denn wie L. F. Meyer [5]) selbst hervorhebt, ist für die vermehrte Azetonausscheidung der Hungerzustand, vor allem der Mangel an Kohlehydraten verantwortlich zu machen, Bedingungen, die bei der Intoxikation künstlich — und mit gutem therapentischem Erfolg! — herbeigeführt werden und die auch beim Erwachsenen prompt eine starke Azetonausscheidung hervorrufen.

Schwerwiegender und ganz im Sinne einer echten (absoluten) Acidose zu verwerten ist die Mitteilung Salges [6]),

*) Kellers Versuche sind nicht publiziert. Zitiert nach 4.

daß er in einem Fall von alimentärer Intoxikation die H'Ionenkonzentration des Blutserums bedeutend erhöht fand.

Zur Klärung dieser eben diskutierten Fragen glaubten wir beitragen zu können, wenn wir erst einmal festzustellen versuchten, ob überhaupt organische Säuren normalerweise im Säuglingsorganismus in einer Menge entstehen und unverbrannt im Harn ausgeschieden werden, daß zu ihrer Neutralisation nennenswerte Mengen Alkali erforderlich sind und gegebenenfalls eine Erhöhung der Ammoniakausscheidung hervorgerufen werden kann, dann fernerhin zu prüfen, ob durch gewisse Ernährungsformen oder bei Ernährungsstörungen sich eine vermehrte Ausscheidung solcher Säuren nachweisen läßt.

Um von der immer noch recht fraglichen, „verminderten Oxydationsfähigkeit des Organismus" als Ursache für die Bildung organischer Säuren gänzlich absehen zu können, wollen wir hauptsächlich diejenigen organischen Säuren in den Kreis unserer Betrachtungen ziehen, die der Organismus schon normalerweise nicht oder nur in geringem Grade zu oxydieren vermag. Von diesem Gesichtspunkt kommen für unsere Untersuchungen in Betracht:

Die niedersten Glieder der Fettsäurereihe: Ameisensäure, Essigsäure, vielleicht noch Buttersäure; doch ist zu bemerken, daß wirklich schwer verbrennbar nur die Ameisensäure ist (Pohl [9]), während Essigsäure z. B. bei intravenöser Injektion als Natriumacetat nur in geringer Menge im Harn wiedererscheint.

Oxalsäure, die nach Pohl [9]) im Tierkörper unzerstörbar ist, ev. auch Malonsäure und Glutarsäure, von welch letzteren wir aber vorläufig abgesehen haben, weil sie nur eine untergeordnete Rolle spielen dürften.

Daß niedere Fettsäuren bei der Zersetzung der Säuglingsnahrung im Darm entstehen, ist gewiß, daß sie in den Faeces zur Ausscheidung gelangen, durch die neueren Untersuchungen Langsteins und seiner Mitarbeiter [7]) nachgewiesen worden. Über das Vorkommen niederer Fett-

säuren im Säuglingsharn ist uns in der Literatur nur eine Angabe bekannt geworden, die Mitteilung Soldins[10]), welcher sehr hohe Werte für flüchtige Fettsäuren im Säuglingsharn und recht bedeutende Unterschiede bei verschiedener Ernährung fand. Diese Versuche, die später noch eingehender diskutiert werden (vergl. Seite 15), ließen es als lohnende Aufgabe erscheinen, die Ausscheidung der flüchtigen Fettsäuren im Säuglingsharn etwas eingehender zu studieren. Wir beschränkten uns vorläufig darauf, die Gesamtmenge der flüchtigen Fettsäuren unter verschiedenen Bedingungen zu ermitteln.

Über den Gehalt des Säuglingsharns an Oxalsäure liegen unseres Wissens keine Untersuchungen in der Literatur vor. Nun ist grade von dieser Säure bekannt, daß sie als endogenes Stoffwechselprodukt entstehen kann, wenigstens fand Lüthje[11]) beim hungernden Hunde noch in der zweiten Hungerwoche 9—11 mmg Oxalsäure in der Tagesmenge des Harnes. Außer dieser echt endogenen Entstehungsweise wissen wir, daß Oxalsäure bei der Gährung der Kohlehydrate im Darme als Nebenprodukt gebildet werden kann[12]). Darauf ist vielleicht zu beziehen, daß verschiedene Autoren die Anwesenheit von Oxalsäure im Harn, bei Darreichung oxalsäurefreier Kost konstatieren konnten und daß speziell Kohlehydratzufuhr die Oxalsäureausscheidung zu vermehren scheint[13]). P. Mayer[14]) stellte in Versuchen an Kaninchen bei so reichlicher Zuckerzufuhr, daß nicht der ganze Zucker oxydiert werden konnte, eine vermehrte Ausscheidung von Oxalsäure im Urin fest; er faßt aber die Oxalsäure als Produkt unvollkommener Verbrennung der aus Zucker gebildeten Glukuronsäure auf.

Eine gerade für unsere Fragestellung interessante Tatsache berichtet Hildebrandt[15]). Gab er mit Hafer gefütterten Kaninchen große Mengen Traubenzucker per os (30 g pro kg), so gingen die Tiere unter Zeichen einer akuten Intoxikation zugrunde, die gleiche Traubenzuckermenge wurde aber schadlos vertragen, wenn den Tieren

vorher zum Haferfutter Kalk gereicht war. Eine Erklärung für die schützende Wirkung des Kalkes findet Hildebrandt in der Annahme, daß aus dem Zucker im Darm in reichlicher Menge Oxalsäure entsteht, die in den Versuchen mit Kalkfütterung durch die im Organismus vorhandenen reichlichen Kalkmengen gebunden und entgiftet wird. Diese kurz skizzierten Beziehungen der Oxalsäurebildung im Tierkörper zum Abbau der Kohlehydrate waren es vor allem, welche den Gedanken nahelegten, die Größe der Oxalsäureausscheidung im Säuglingsharn unter verschiedenen Ernährungsbedingungen und bei Ernährungstörungen zu verfolgen.

Flüchtige Fettsäuren im Säuglingsharn.

Während zur Bestimmung der flüchtigen Fettsäuren im Harn wohl bisher ausschließlich die direkte Dampfdestillation angewandt worden ist, wählten wir die von Welde[16]) angegebene Vacuumdampfdestillation. Diese Methode bietet die Vorteile, daß die Säuren leichter und schneller übergehen sollen, daß bei der verhältnismäßig niedrigen Temperatur eine Spaltung von höheren in niedere Fettsäuren vermieden wird und etwa vorhandene Milchsäure nicht in das Destillat übergeht. Die Anwendung der Vacuumdampfdestillation für die Bestimmung der flüchtigen Fettsäuren speziell im Harn bot, wie eine Reihe von Vorversuchen zeigte, keine nennenswerten Schwierigkeiten. Die Apparatur konnte bis auf unwesentliche Kleinigkeiten der von Velde beschriebenen nachgebildet werden. Ein Dampftopf führt durch eine mit Klemmschraube regulierte Schlauchleitung und ein langes Glasrohr Dampf in einen in einem Wasserbad erwärmten etwa $1\,^1/_2$ bis 2 Liter fassenden Claissenschen Fraktionierkolben, dessen eine Öffnung mit einem Tropftrichter zum Einlassen des Harnes und zum Zusatz der Säuren armiert ist. Ein gewöhnlicher Fraktionierkolben von 1 l Inhalt dient als Vorlage und wird mit fließendem Wasser gekühlt, das Ableitungsrohr geht auf den Boden einer zweiten Vorlage; als solche diente eine Saugflasche, die in Eiswasser stand

und von dieser führt eine Druckschlauchleitung zu Manometer und Luftpumpe.

Wenn irgend möglich, wurde zu einer Bestimmung eine ganze Tagesportion des Harnes verwandt, ev. die Hälfte einer Zweitagesmenge, um Kontrollbestimmungen zu ermöglichen. War die Harnmenge zu groß, über ca. 300 ccm, so wurde sie vorher unter Alkalizusatz bei deutlich alkalischer Reaktion entsprechend eingeengt. Um die flüchtigen Säuren in Freiheit zu setzen, wurde der im Destillationskolben befindliche Harn mit konzentrierter Schwefelsäure oder 40prozentiger Phosphorsäure angesäuert, indem für je 100 ccm Harn ca. 10 ccm Schwefelsäure oder 5 ccm Phosphorsäure aus dem Tropftrichter zugesetzt wurden. Dann konnte mit der Destillation begonnen werden, die bei einer Wasserbadtemperatur von etwa 60 Grad und einem Druck von 10—12 mm Quecksilber durchgeführt wurde und in ungefähr ein bis zwei Stunden ca. 500 ccm Destillat lieferte. Nach Wechseln der Vorlagen wurde die Destillation fortgesetzt und aufs Neue destilliert bis wieder etwa 500 ccm übergegangen waren.

Jedes Destillat wurde für sich untersucht. Zuerst wurde die Menge des erhaltenen Destillates gemessen, dann in einer kleinen, als aliquoten Teil entnommenen Probe auf Schwefelsäure resp. Phosphorsäure und auf Salzsäure geprüft. Fiel die Schwefel- resp. Phosphorsäurereaktion positiv aus — was trotz großer Vorsicht bei zu heftigen Schäumen des Harnes doch mehrmals der Fall war — so mußte die ganze Bestimmung verworfen werden. War die Salzsäurereaktion mit Silbernitrat positiv, so wurde in einem weiteren aliquoten Teil des Destillates, etwa $^1/_3$ oder $^1/_4$ das Chlor titrimetrisch nach Volhard bestimmt, und die so ermittelte Menge Salzsäure später von der Gesamtmenge der übergegangenen Säuren in Abzug gebracht. Schließlich wurde im Hauptteil des Destillates die Menge der flüchtigen Säuren durch Titration gegen $^1/_{10}$ n Natronlauge unter Zusatz von Lakmuslösung als Indikator bestimmt.

Das empfindlichere Phinolphtalein, das wir zuerst als Indikator zu verwenden versuchten, schien wegen seiner Kohlensäureempfindlichkeit nicht geeignet; es hätte uns auch die aus den Carbonaten des Harnes freigewordene CO_2 als flüchtige Säuren angezeigt.

Destilliert man einen Harn auf die beschriebene Weise vier, fünf oder noch mehrere Male, so macht man die Beobachtung, daß, so oft man auch destillieren mag, im Destillat stets noch kleine Säuremengen nachweisbar sind; jedoch gehen bei den letzten Destillationen ziemlich konstante Säuremengen über, die auf 500 ccm Destillat höchstens etwa 0,5 ccm $^1/_{10}$ n NaOH zur Neutralisation erfordert, bei kleineren Destillatmengen noch entsprechend weniger. Ergaben sich bei mehreren aufeinander folgenden Destillationen Säurewerte entsprechend 0,5 ccm $^1/_{10}$ n NaOH und darunter, so wurde die Destillation als abgeschlossen betrachtet und Säuremengen, die weniger als 0,5 ccm $^1/_{10}$ n NaOH entsprachen, nicht gerechnet. Wir hielten es ferner für notwendig, bei den Berechnungen einen Korrektionsfaktor anzubringen, indem wir den Wert von 0,5 ccm $^1/_{10}$ n NaOH pro 500 ccm Destillat als „Fehler“ ansehen und von den erhaltenen Säurewerten in Abzug bringen. Die so berechneten Werte werden später als „korrigiert“ bezeichnet werden.

Wir machten die Erfahrung, daß bei unserer Methode zu destillieren, Salzsäure nur verhältnismäßig selten mit überdestilliert und zwar meist dann, wenn sich bei einem Druck unter 10 mm Quecksilber und zu geringem Nachstrom von Dampf der Harn und die zugesetzte Säure im Destillationskolben stark einengt. Es wurde daher durch Regulation des Vacuums, oder wenn nötig, durch Zutropfenlassen von destilliertem Wasser aus dem Tropftrichter eine Konzentration des Harnes möglichst zu verhindern versucht. Während sich diese Regulation bei Vorversuchen, in welchen einer größeren Menge von Wasser zugesetzte $^1/_{10}$ n Essigsäure abdestilliert wurde, verhältnismäßig leicht bewerkstelligen ließ und man recht flott destillieren konnte,

ergaben sich bei den späteren Versuchen mit Harn öfters Schwierigkeiten. Denn es trat leicht starkes Schäumen auf, wobei dann wie erwähnt, von der zugesetzten Schwefel- oder Phosphorsäure Spuren in das Destillat übergerissen wurden. Es mußte darum sehr vorsichtig und auch langsam destilliert werden; übrigens scheint es, als ob der Zusatz von Schwefelsäure eher Veranlassung zum Schäumen gibt, als Phosphorsäurezusatz.

Um überhaupt sicher zu sein, daß es mit der Methode der Vacuumsdampfdestillation unter den angegebenen Bedingungen gelingt, flüchtige Fettsäuren abzudestillieren, haben wir mehrmals zu verschiedenen Harnen, nachdem die flüchtigen Fettsäuren abdestilliert waren, d. h. als konstant die gleichgeringen Säuremengen übergingen, gemessene Quanten von $^1/_{10}$ n Essigsäure zugesetzt. Die Mengen zugesetzter Essigsäure variierten von 60 bis herab zu 5 ccm, $^1/_{10}$ n Säure.

Aus diesen Versuchen, die in der folgenden Tabelle A wiedergegeben sind, geht hervor:

1. zugesetzte Essigsäure kann quantitativ überdestilliert werden,
2. bei der ersten Destillation geht am meisten, aber nicht mehr als $^1/_3$ bis $^1/_2$ von der Gesamtmenge der vorhandenen flüchtigen Säure über, so daß man aber doch schon aus der ersten Destillation annähernd einen Schluß auf die vorhandene Säuremenge ziehen kann,
3. von zugesetzten kleinen Säuremengen (5 ccm) gehen bei den ersten Destillationen verhältnismäßig kleinere Bruchteile der Gesamtsäuremenge über als von zugesetzten größeren Säuremengen (60 ccm) (vergl. 1, 2 und 5).

Die 24stündige Harnmenge wurde nach der in der Breslauer Klinik üblichen Methode gesammelt. Aus den Rezipienten wurde jede entleerte Harnportion in eine mit Thymol beschickte, in Eiswasser aufbewahrte, gut verschlossene Flasche umgefüllt und mit einer gemessenen Menge destillierten Wassers nachgespült. Die Menge des

zugesetzten destillierten Wassers wurde von der Tagesmenge in Abzug gebracht. Der auf diese Weise gesammelte Harn kam stets unzersetzt zur Verarbeitung.

Wenn es die zur Verfügung stehende Harnmenge irgend zuließ, wurden Kontrollbestimmungen gemacht; die Resultate solcher Doppelbestimmungen (A. u. B.) sind in den Tabellen getrennt angegeben. Die Versuche 7 u. 8 können ebenfalls als Kontrollbestimmungen angesehen werden, da die Harne zweier aufeinanderfolgenden Tage verarbeitet wurden. Nicht immer wurden die zweiten Bestimmungen zu Ende geführt, sondern in mehreren Versuchen nur einmal destilliert. Man hat hieraus eine hinreichende Kontrolle, da man ja, wie die oben beschriebenen Versuche mit zugesetzter Essigsäure gezeigt hatten, schon aus der ersten Destillation einen annähernden Schluß auf die gesamte vorhandene Säuremenge ziehen kann. In den Tabellen sind zunächst die bei den einzelnen Destillationen zur Neutralisation erforderlichen ccm $^1/_{10}$ NaOH angegeben, ev. unter Abzug der für übergegangene HCl verbrauchten Lauge (Kolonne 8 und 10), ferner die Summe der bei allen Destillationen verbrauchten ccm $^1/_{10}$ n NaOH nach Abzug des Korrektionsfaktors von 0,5 ccm $^1/_{10}$ n NaOH für jede Destillation (Kolonne 9 und 11). In Kolonne 12 ist schließlich die im Tagesquantum-Harn vorhandene Menge flüchtiger Säuren in $^1/_{10}$ n Säure angegeben. Die Übereinstimmungen der Doppelbestimmungen sind, wenn wir die bei zahlreichen Destillationen und Titrationen unvermeindlichen Fehlerquellen bedenken, recht befriedigend, und wir können uns auf die Brauchbarkeit der erhaltenen Zahlenwerte wohl mit Recht bei den weiteren Betrachtungen stützen.

Zusammenfassend betrachtet sehen wir, daß stets nur sehr geringe Mengen flüchtiger Fettsäuren im Harn auftreten. Die höchsten Werte, die überhaupt gefunden wurden, waren bei einem 9 Monate alten Kinde zu konstatieren, das eine Knochen- und Lungentuberkulose hatte, sich aber trotz dauernder fieberhafter Temperaturen

in leidlichem Ernährungszustand befand, ein seinem Alter entsprechendes Nahrungsquantum aufnahm und dabei sein Gewicht ganz gut erhielt. Bei diesem Kinde wurde untersucht, ob ein hoher Fettgehalt der Nahrung als Quelle für flüchtige Fettsäuren im Harn in Betracht kommen kann. Der Harn wurde einmal bei Ernährung mit Magermilch, ein zweites Mal nach einer Sahnezulage untersucht. (Ersatz von 400 Magermilch durch 400 Sahne mit 9 % Fett.) Es zeigte sich bei beiden Ernährungsarten kein nennenswerter Unterschied in der Menge der im Harn ausgeschiedenen Fettsäuren.

In sämtlichen andern untersuchten Fällen wurden noch geringere Mengen flüchtiger Säuren im Harn gefunden, so bei einem rachitischen Säugling (Nr. 3), bei einem Atrophiker (4) und bei einem Kinde, das sich in einem Reparationsstadium nach einer Dyspepsie befand (10). Es handelt sich in diesen drei Fällen also um fast gesunde oder vorher chronisch ernährungsgestörte Säuglinge. Aber auch bei typischen Dyspepsien, also in Fällen wo wir die Entstehung erhöhter Mengen flüchtiger Fettsäuren im Darm anzunehmen haben, tritt im Harn keine nennenswerte Steigerung der flüchtigen Fettsäuren auf. Die Werte sind hier sogar eher noch niedriger (Nr. 8—11) als in der Norm. So wurden bei einem Säugling, dessen Harn zuerst während einer Dyspepsie, dann während des Reparationsstadiums untersucht wurde, geringere Säurezahlen erhalten, als nach erfolgter Reparation. (Nr. 6, 7, 8.)

Sogar bei der alimentären Intoxikation wurden keine nennenswerten Säuremengen gefunden. (Nr. 13, 14, 15.) Allerdings ist in diesen Fällen die Urinsammlung nicht immer ganz vollständig gelungen (in dem einen Fall handelt es sich um ein Mädchen), doch kommen die Verluste, die dadurch bedingt sind, für die Beurteilung der Größenordnung der erhaltenen Zahlenwerte sicherlich nicht in Betracht.

Schließlich hatten wir auch Gelegenheit, die Ausscheidung der flüchtigen Fettsäuren bei einer als Hungerkost zu be-

zeichnenden Nahrung zu untersuchen. Es handelt sich um ein 8 Monate altes Kind mit laryngealem Stridor, das wegen Tetanieverdacht (der Stridor erwies sich später als Folge einer Laryngitis) auf 1% Arrowrootschleim gesetzt war. In diesem Fall war die Ausscheidung flüchtiger Fettsäuren praktisch gleich Null.

Wie schon einleitend erwähnt, hatten die hohen Säurewerte und die großen Unterschiede, die Soldin[10]) für die im Harn enthaltenen flüchtigen Fettsäuren angegeben hatte, zu der Hoffnung berechtigt, mit einer besseren Methodik an einem größeren Versuchsmaterial erst recht deutliche Unterschiede für die flüchtigen Säuren im Harn bei verschiedenen Ernährungsbedingungen und in krankhaften Zuständen zu finden. Statt dessen ergaben unsere Analysen aber nur sehr geringe Säurezahlen und keine bedeutenden Differenzen bei den einzelnen Säuglingen. Soldin hatte „bei Brustkindern im Durchschnitt 9,7, bei den künstlich genährten sehr verschiedene Werte von 24,8—104,4, im Durchschnitt 55,3 (gerechnet in ccm $^1/_{10}$ n NaOH für die Tagesmenge) gefunden." Es fragt sich nun, wie diese hohen Werte zu erklären sind. Soldin machte die Bestimmungen — auch mit der direkten Dampfdestillation*) — in 50 ccm Harn und berechnet dann auf die Tagesmenge. Selbst wenn man bedenkt, daß ein vorhandener Fehler durch Multiplikation eine zu große Säuremenge ergeben kann, sind die von Soldin angegebenen Werte außerordentlich hoch. Wählen wir z. B. den erwachsenen Menschen zum Vergleich, bei dem die Ausscheidung flüchtiger Säuren häufiger bestimmt worden ist! Der Stoffumsatz des Erwachsenen ist etwa 10mal so groß als der des Säuglings; Säuremengen, die dem Zehnfachen der Soldinschen Werte entsprechen, sind aber beim Erwachsenen auch nicht annähernd gefunden worden. Strauß und Philippson[17]) erhielten in der Tagesmenge Harn Werte

*) Eine Kontrolle zeigte, daß bei „direkter Dampfdestillation" keinesfalls mehr flüchtige Säuren übergehen, als bei der von uns bevorzugten „Vacuum-Dampfdestillation".

für die flüchtigen Säuren entsprechend 59 ccm $^1/_{10}$ n NaOH im Mittel. In derselben Größenordnung liegen die von Blumenthal und Rokitansky[18]) berechneten Werte, während Jacksch sogar noch bedeutend geringere Zahlen angibt (8—9 ccm $^1/_{10}$ n Säure pro 24 Stunden). Die von uns erhaltenen Zahlen entsprechen, wenn wir den Stoffumsatz des Säuglings mit dem des Erwachsenen vergleichen, durchweg recht gut den bisher beim Erwachsenen gefundenen Mengen flüchtiger Säuren im Harn. Wo der „Fehler" bei den Soldinschen Bestimmungen liegt — um einen solchen muß es sich wohl fraglos handeln —, läßt sich heute schwer entscheiden; zu erwägen ist, ob nicht die Titration mit Phenolphtalein, die auch die CO_2 mit angibt, für die exorbitanten hohen Werte verantwortlich zu machen sein kann.

Fassen wir das Resultat unserer Harnuntersuchungen zusammen, so können wir feststellen:

1. Es werden beim Säugling nur sehr geringe Mengen flüchtiger Fettsäuren im Harn ausgeschieden.
2. Eine Beeinflussung der Säuremengen durch fettreiche Nahrung war nicht zu konstatieren.
3. Bei akuten Ernährungsstörungen: Dyspepsie und Intoxikation ist die Menge der flüchtigen Säuren im Harn sicherlich nicht vermehrt.

Tabelle A.

Zusatz von Essigsäure zum Harn, aus dem die flüchtigen Fettsäuren durch Destillation entfernt sind.

Nr.	Destillationsmengen ccm	Verbraucht $^1/_{10}$ n NaOH	Summe korrigiert
	I. Zusatz von 60 ccm $^1/_{10}$ n CH_3COOH.		
1	350	22,29	
2	400	17,82	
3	400	13,01	
4	420	6,00	
5	450	2,36	
6	—	—	
7	—	—	
8	375	0,54	**58 · 98**
9	340	0,45	
	II. Zusatz von 20 ccm $^1/_{10}$ n CH_3COOH.		
1	340	6,07	
2	390	5,74	
3	370	4,85	
4	415	3,56	
5	425	2,95	
6	450	1,66	**22 · 20***)
7	360	0,87	
	III. Zusatz von 10 ccm $^1/_{10}$ n CH_3COOH.		
1	420	5,77	
2	350	2,45	
3	400	1,77	
4	360	1,00	**9 · 03**
5	300	0,54	
	IV. Zusatz von 5 ccm $^1/_{10}$ n CH_3COOH.		
1	—	1,50	
2	—	1,39	**3 · 66**
3	—	1,27	
	V. Zusatz von ccm $^1/_{10}$ n CH_3COOH.		
1	—	2,43	
2	—	3,13	**5 · 56**
3	—	1,50	

*) Bei der letzten Destillation des Harnes gingen noch Säuren entsprechend 1,70 $^1/_{10}$ n NaOH über.

Tabe

Nr.	Name	Alter	Gewicht	Nahrung	Krankheit
1	Schmiedel	9 Mon.	5480	1000 ccm Magermilch	Lungen- u. Knoc tuberkulose, dauernd etwas Fi
2	Schmiedel	9 Mon.	5540	600 ccm Magermilch 400 " Sahne	desgl.
3	Flack	3 Mon.	4830	350 ccm Milch 250 " Mehlsuppe	Rachitis
4	Brandt	2½ Mon.	2880	250 ccm Milch 400 " Schleim 15 g Nährzucker	Mäßige Atroph
5	Brandt	2 Mon.	2600	200 ccm Milch 400 " Schleim 10 g Nährzucker	desgl.
6	Anderseck, Paul	5¾ Mon.	4030	350 ccm Milch 350 " Schleim 15 g Nährzucker	Reparation na Dyspepsie
7	Fuchs	3½ Mon.	3380	600 ccm Eiweißmilch 25 g Nährzucker	desgl.
8	Fuchs	2 Mon.	3490	25 ccm Milch u. Tee	Dyspepsie
9	Fuchs	2 Mon.	3390	100 ccm Milch 900 " Wasser	desgl.
10	Kahl	3 Mon.	2820	80 ccm Eiweißmilch 1% Nährzucker	Schwere Atrophi Dyspepsie (Dekompositio
11	Haase	4 Mon.	4500	60 ccm Milch 60 " Schleim	Dyspepsie

Harnmenge	Verbraucht ccm 1/10 n Na OH Bestimmung A	Korrigierte Summe	Bestimmung B	Korrigierte Summe	Für die Tagesmenge verbraucht ccm 1/10 n NaOH im Mittel	Bemerkungen
ei-Tagesmenge: 700 ccm Destillation je 1/2	4,03 3,13 3,50 2,38	11,04	2,96	—	11,04	(Nicht ganz zu Ende destilliert)
ei-Tagesmenge: 970 ccm Destillation je 1/2	4,70 4,77 1,65 1,70	10,82	4,14	—	10,82	desgl.
gesmenge: 400 ccm Destillation: 1/1	1,17 0,77 1,12 0,77 0,60	1,93	1,28 1,23 0,55 0,28 0,39	1,56	3,49	—
ei-Tagesmenge: 1500 ccm Destillation je 1/3	1,79 1,57 1,23 0,22	3,09	2,12 1,45 1,23 1,06 0,99	4,35	5,58	—
gesmenge: 500 ccm Destillation je 1/3	1,25 0,73 0,28	0,98	—	—	2,94	—
gesmenge: 300 ccm Destillation: 1/2	0,66	0,16	—	—	0,32	—
gesmenge: 220 ccm Destillation: 1/2	1,26 0,84 0,78 0,60	1,48	0,89 0,57 1,08 0,72	1,26	2,74	—
gesmenge: 120 ccm Destillation: 1/1	1,12 0,22	0,62	—	—	0,62	—
gesmenge: 100 ccm Destillation: 1/1	0,66 0,44	0,16	—	—	0,16	—
gesmenge: 160 ccm Destillation: 1/2	,39 0,76 0,66	1,31	—	—	2,62	—
gesmenge: Nicht vollständig Destillation: 130 ccm	1,81 1,29 0,70	2,30	—	—	(2,30)	Nicht volle Tagesmenge

Nr.	Name	Alter	Gewicht	Nahrung	Krankheit
12	Beck	2½ Mon.	3600	80 ccm Frauenmilch	Intoxikation
13	Beck	2½ Mon.	3550	120 ccm Frauenmilch	desgl.
14	Winkler	—	—	20 ccm Frauenmilch	desgl.
15	Keller	8 Mon.	7300	1000 ccm 1% Arrowroot-Schleim	Gesundes Kind i. Hunger (Laryngitis)

Oxalsäure im Säuglingsharn.

Zur Bestimmung der Oxalsäure im Harn folgten wir der von Salkowski angegebenen Methode, welche sich in Vorversuchen als angenehmer erwiesen hatte als das von Autenrieht und Barth beschriebene Verfahren. Der Harn wurde auf dem Wasserbade auf etwa $^1/_3$ seines Volumens eingeengt, mit konzentrierter Sälzsäure versetzt und dreimal mit einem Gemisch aus 10 Teilen Äther und 1 Teil Alkohol ausgeschüttelt. Bildeten sich, was häufiger vorkam, hierbei schlierige Emulsionen und trennte sich die ätherische Schicht nicht scharf von der wässrigen, so erwies es sich ratsam, die Schlierenschicht nach Ablassen der wässrigen Lösung für sich mehrmals mit Äther-Alkohol auszuschütteln. Der Verbrauch an Äther für ein Harnquantum war bei uns oft erheblich größer als von Salkowski vorgeschrieben. Die vereinigten Ätherauszüge wurden durch ein trockenes Filter filtriert und der Äther aus dem Filtrat abdestilliert; der Rückstand nach Zusatz von etwas Wasser auf dem Wasserbade eingeengt, bis sich die Flüssigkeit unter Abscheidung harziger Massen

Harnmenge	Verbraucht ccm $^1/_{10}$ n NaOH Bestimmung A	Korrigierte Summe	Bestimmung B	Korrigierte Summe	Für die Tagesmenge verbraucht ccm $^1/_{10}$ n NaOH im Mittel	Bemerkungen
esmenge: Nicht vollständig Destillation: 75 ccm	0,82 1,24 0,78	1,34	—	—	(1,34)	Nicht volle Tagesmenge
esmenge: Nicht vollständig Destillation: 100 ccm	1.08 1,03 0,66	1,57	—	—	(1,57)	desgl.
esmenge: Nicht vollständig Destillation: 125 ccm	0,54	0,04	—	—	(0,04)	desgl.
esmenge: 720 ccm Destillation: $^1/_3$	0,60 0,60 0,30	0,20	—	—	(0,60)	—

klärte. Die eingeengte Lösung wurde filtriert; das Filtrat mit Ammoniak leicht alkalisch gemacht, mit 2—3 ccm 10%iger Chlorcalziumlösung versetzt, mit Essigsäure deutlich angesäuert und bis zum Sieden erhitzt. Der ausgefallene Niederschlag von Calziumoxalat wurde nach 24stündigem Stehenlassen durch ein aschefreies Barytfilter abfiltriert, dieses im Platintiegel verascht, bis zur Gewichtskonstanz geglüht und als CaO gewogen. Da die Niederschlagsmenge meist sehr gering und infolge Beimischung mitgerissenen Farbstoffes nicht immer als typische Kalkfällung zu erkennen war, wurde bei fast allen Bestimmungen eine Umfällung vorgenommen: der geglühte Niederschlag wurde im Platintiegel in einem Tropfen Salzsäure gelöst, in ein kleines Becherglässchen gespült, mit Ammoniak alkalisch gemacht, einige ccm Ammoniumoxalatlösung zugesetzt, wieder mit Essigsäure angesäuert und bis zum Sieden erhitzt. Wenn wägbare Mengen CaO vorhanden waren, fiel die „Umfällung“ stets positiv aus, d. h. zeigte eine deutliche Trübung aus feinkörnigem, jetzt schneeweißem Calziumoxalat. Da immer sehr kleine

Mengen zur Wägung kamen, wurde das durchschnittliche Gewicht der Filterasche bestimmt; es betrug 0,2 mg CaO Mengen, die inklusive Filterasche unter 0,5 mg wogen, werden wir kurz als „Spuren“ bezeichnen, wenn die Umfällung ein positives Resultat ergab.

Da es sich zeigte, daß nur außerordentlich geringe Oxalsäuremengen im Harn vorhanden sind, wurden auch hier die Bestimmungen meistens in der ganzen Tagesmenge gemacht. Um aber auch Doppelbestimmungen ausführen zu können, wurden mehrfach Zwei-Tagesmengen des Harnes (an zwei aufeinander folgenden Tagen gesammelt) gemischt und je die Hälfte zu je einer Oxalsäurebestimmung verwandt. In der Tabelle sind die Mittelwerte dieser meist gut übereinstimmenden Kontrollen angegeben. Alle Werte sind auf die Harntagesmenge bezogen, die gefundenen CaO-Mengen auf Oxalsäure umgerechnet. In den Fällen Nr. 1, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, liegt nur eine Analyse ohne Kontrollbestimmung vor. In einer einzigen Harnprobe wurde keine Oxalsäure gefunden (Nr. 1). In diesem Falle mit negativem Resultat (die Umfällung fiel ebenfalls negativ aus) handelte es sich um ein rachitisches, im übrigen gesundes Kind, das mit Milch und Wasser ohne Zucker ernährt wurde. Bei einem andern Säugling (Nr. 6) wurden bei der gleichen Nahrung deutlich nachweisbare, allerdings nur sehr geringe Mengen Oxalsäure im Harn ausgeschieden. Auch bei Frauenmilchnahrung tritt Oxalsäure im Harn auf, wie wir in zwei Fällen zeigen konnten (Nr. 16 und 17). Bei Zuckerzulagen — Rohrzucker und Nährzucker — Dextrin-Maltose-Gemisch — wurden etwas größere Werte erhalten (Nr. 3 u. 4). Der Befund der erhöhten Oxalsäureausscheidung bei Nährzuckeranlagen (Nr. 4, 12 u. 14) gab Veranlassung, Nährzucker, der doch aus Mehl bereitet ist, auf einen etwaigen Gehalt an Oxalaten zu untersuchen. In 100 g Nährzucker waren keine nachweisbaren Mengen Oxalsäure enthalten. Bei Fettzulagen zur Milch kam es zu keiner nennenswerten Mehrausscheidung von Oxalsäure,

hier waren sogar die Werte im Gegenteil außerordentlich klein. (Nr. 2, 8.)

Wir sehen also, daß auch bei vollständig oxalsäurefreier Nahrung (Frauenmilch, Kuhmilch und Zucker usw.) Oxalsäure im Harn gefunden wird, und wir könnten daher von endogener Oxalsäurebildung sprechen. Dabei muß aber dahingestellt bleiben, ob die Oxalsäure im Darm als Nebenprodukt bei der Gärung der Kohlehydrate entsteht, resorbiert und unverbrannt wieder ausgeschieden wird, oder ob sie vielleicht als Produkt des intermediären Stoffwechsels im Körper selbst syntetisch gebildet wird. Bei Milch-Mehlkost, also oxalsäurehaltiger Nahrung, wurden etwas größere Oxalsäuremengen im Harn gefunden, als bei oxalsäurefreier Kost. (Nr. 5 und 9.)

Bei schweren Dyspepsien, die wir öfter zu untersuchen Gelegenheit hatten, kam es niemals zu einer Vermehrung der Oxalsäureausscheidung (Nr. 10, 11 u. 14). Die Werte liegen hier etwa in der gleichen Größenordnung, wie bei gesunden und gut gedeihenden Säuglingen. Eine pathologische Bedeutung kann diesen geringen Mengen Oxalsäure um so weniger beigemessen werden, als wir sie ja auch bei der physiologischen Ernährung mit Frauenmilch auftreten sehen.

Das klinische Material lieferte in den Wintermonaten, in denen diese Untersuchungen angestellt wurden, keine geeigneten Fälle, um die bei alimentärer Intoxikation im Harn ausgeschiedenen Oxalsäuremengen zu bestimmen. Doch ist es nach den bis jetzt gemachten Beobachtungen auch nicht gerade sehr wahrscheinlich, daß hier größere Mengen im Urin auftreten werden.

Die Ergebnisse unserer Oxalsäurebestimmungen können wir kurz in folgenden Sätzen zusammenfaßen:

1. Der Säuglingsharn enthält auch bei Ernährung mit oxalsäurefreien Nahrungsgemischen (Frauenmilch, Kuhmilch oder Kuhmilch und Zucker) fast regelmäßig geringe Mengen Oxalsäure, die wir uns entweder im

Tabe

Nr.	Name	Datum	Alter	Gewicht in g	Nahrung
1	Flack	18. XII. 12	4 Mon.	4650	450 ccm Milch 400 = Wasser
2	Flack	23. XII. 12	4 Mon.	4620	450 ccm Milch 400 = Wasser 10 g Sahne
3	Flack	25. XII. 12	4 Mon.	4800	450 ccm Milch 400 = Schleim 15 g Rohrzucker
4	Flack	2./3. XII. 12	3½ Mon.	4630	400 ccm Milch 400 ccm Schleim 25 g Nährzucker
5	Flack	20. XI. 12.	3 Mon.	4720	350 ccm Milch 250 = Hafermehl- suppe
6	Gallus	15. X. 12	11 Mon.	7600	660 ccm Milch 330 = Wasser
7	Gallus	3. XI. 12	11½ Mon.	7100	660 ccm Milch 330 = Wasser
8	Gallus	24. X. 12	11½ Mon.	6940	660 ccm Milch 330 = Wasser 15 g Butter
9	Gallus	21./22. IX. 12	11 Mon.	7470	660 ccm Milch 330 = Hafermehl- suppe
10	P. Anders	8. X. 12	3 Mon.	3440	250 ccm Eiweißmilch 2% Nährzucker
11	F. Anders	12./13. X. 12	3 Mon.	3580	450 ccm Eiweißmilch ohne Nährzucker
12	Fuchs	—	2 Mon.	3470	250 ccm Milch 300 = Wasser 10 g Nährzucker
13	Teichmann	—	4 Mon.	5520	500 ccm Schleim
14	Neumann	—	4 Mon.	3150	200 ccm Eiweißmilch 1% Nährzucker
15	Schwientek	—	2 Mon.	3680	350 ccm Milch 350 = Wasser 20 g Rohrzucker
16	P. Anders	30. XII. 12 bis 1. I. 13	5 Mon.	3720	700 ccm Frauenmilch
17	Ochmann	—	1½ Mon.	4410	750 ccm Frauenmilch

Krankheit	Harnmenge (Tagesmenge ccm)	Milligramm Oxalsäure i. d. Tagesmenge Harn	Bemerkungen
ichtgr. Rachitis, gl. folgende Nr.	440	Spuren (0,3 mg)	Umfällung 0
desgl.	Zwei-Tagesmenge 740	0,8 mg	Umfällung +
desgl.	Zwei-Tagesmenge 1070	1,68 mg	Umfällung +
desgl.	Zwei-Tagesmenge 760	2,08 mg	Umfällung +
desgl.	260	3,6 mg	Umfällung +
nge exs. Diathese, st gesundes Kind, gl. folgende Nr.	Zwei-Tagesmenge 854	1,0 mg	Umfällung +
desgl.	330	0,7 mg	Umfällung +
desgl.	360	1,6 mg	Umfällung +
desgl.	Zwei-Tagesmenge 950	3,4 mg	Umfällung +
Dyspepsie, vergl. Nr. 16	—	Spuren	—
Dyspepsie	—	0,6 mg	Umfällung +
eparation nach Dyspepsie	200	1,7 mg	Umfällung +
Tetanie	450	1,9 mg	Umfällung +
Atrophie und Dyspepsie	—	1,6 mg	1 Tag ante exitum
Furunkulose, xsud. Diathese	—	Spuren	—
aration nach Dys- sie, vergl. Nr. 10	Zwei-Tagesmenge 545	1,0 mg	Umfällung +
ndes Ammenkind	670	Deutlicher Niederschlag	Umfällung +

Darm (als Nebenprodukt der Gärungen) oder im intermediären Stoffwechsel entstanden denken müssen (endogene Oxalsäurebildung).

2. Nach Gaben von Rohrzucker oder Nährzucker (Dextrin-Maltose-Gemisch) erscheinen die Oxalsäuremengen im Urin etwas höher als bei reiner Milchkost. Mehlzulagen steigern die Oxalsäure-Ausscheidung deutlich.
3. Bei akuten Ernährungsstörungen konnte keine Vermehrung der Oxalsäure-Ausscheidung im Harn festgestellt werden.

Zum Schluß gestatte ich mir, Herr Professor Tobler für die Überlassung des Materials und das freundliche Interesse, das er der Arbeit entgegengebracht hat, sowie Herrn Dr. Aron für die Anleitung und vielfache Anregung bei der Anfertigung der Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1. A. Czerny u. A. Keller, Zur Kenntnis der Gastroenteritis im Säuglingsalter. I.—II. Mitteilung. Jahrb. f. Kdhlk. 44, 14ff.
2. A. Czerny u. A. Keller, u. van den Bergh, Zur Kenntnis der Gastroenteritis im Säuglingsalter. III—V. Mitteilung. Jahrb. f. Kdhlk. 45, 265 ff.
3. F. Steinitz, Zur Kenntnis der chronischen Ernährungsstörungen des Säuglings. Monatsschr. f. Kdhlk. 1, 225. 1902. Jahrb. f. Kdhlk. 57, 689.
4. W. Freund, Säuren und Basen im Urin kranker Säuglinge. Monatsschr. f. Kdhlk. 1, 230. 1902.

   Zur Wirkung der Fettdarreichung auf den Säuglingsstoffwechsel. Jahrb. f. Kdhlk. 61, 36.

   Pathologie des Stoffwechsels in Pfaundler-Schloßmanns Handbuch der Kinderheilkunde III.
5. L. F. Meyer u. L. Langstein, Die Acidose des Säuglings. Jahrb. f. Kdhlk. 63, 30.
6. B. Salge, Die Reaktion des Blutserums bei alimentärer Intoxikation des Säuglings. Zeitschr. f. Kdhlk. 4, 92.
7. H. Bahrdt, F. Edelstein, L. Langstein u. E. Welde sowie

   F. Edelstein u. F. v. Csonka, Untersuchungen über die Pathogenese der Verdauungsstörungen im Säuglingsalter. Zeitschr. f. Kdhlk. 1, 139 u. 3, 313.
8. W. Freund, Zur Kenntnis der Oxydationsvorgänge bei gesunden und kranken Säuglingen. Verhandlungen d. Ges. f. Kdhlk. 18, 187.

9. J. Pohl, Über die Oxydation des Methyl- und Äthylalkohols im Tierkörper. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 31, 281.

Über den oxydativen Abbau der Fettkörper im tierischen Organismus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 37, 413.

N. Zuntz u. Alfred Mallevre, Einfluß der als Gährungsprodukt der Zellulose gebildeten Essigsäure auf den Gaswechsel. Pflügers Archiv 49, 460.

10. M. Soldin, Zur Kenntnis der Darmfäulnis im Säuglingsalter bei verschiedenartiger Ernährung. Jahrb. f. Kdhlk. 65, 292.

11. H. Lüthje, Zur physiologischen Bedeutung der Oxalsäure. Zeitschr. f. klin. Medizin 35, 271.

12. O. Minkowski in v. Leydens Handbuch der Ernährungstherapie und Diätetik. 1904.

C. Neuberg in v. Noordens Handbuch der Pathol. des Stoffwechsels. 1907. II. Band.

13. L. Wegrzynowski, Beiträge zur Lehre von der Entstehung der Oxalsäure im tierischen und menschlichen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie 83, Heft 2.

14. P. Mayer, Über unvollkommene Zuckeroxydation im Organismus. Deutsche med. Wochenschr. 1901, 264.

15. H. Hildebrandt, Über eine experimentelle Stoffwechselabnormität. Zeitschr. f. physiol. Chemie 35, 141.

16. E. Welde, Eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung flüchtiger Fettsäuren. Biochem. Zeitschr. 28, 504.

17. H. Strauß u. H. Philippsohn, Über die Ausscheidung enterogener Zersetzungsprodukte im Urin bei konstanter Diät. Zeitschr. f. klin. Medizin 40, 369.

18. P. v. Rogitansky, Wiener med. Jahrb. 2, 206. (cit. nach C. Neuberg, „Der Harn" I.)

F. Blumenthal, Berl. klin. Wochenschr. 36, 844. 1899. (cit. nach C. Neuberg, „Der Harn" I.)

19. R. v. Jacksch, Über physiologische und pathologische Lipacidurie. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 10, 536.

20. E. Salkowski, Über die Bestimmung der Oxalsäure und das Vorkommen von Oxalursäure im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chemie 29, 437.

21. W. Autenrith u. H. Barth, Über Vorkommen und Bestimmung der Oxalsäure im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chemie 35, 327.